

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開2002-20386

(P2002-20386A)

(43) 公開日 平成14年1月23日 (2002.1.23)

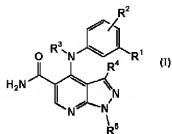
(51) Int.Cl. ⁷	識別記号	F I	テマコード [*] (参考)
C 0 7 D 471/04	1 0 6	C 0 7 D 471/04	1 0 6 C 4 C 0 6 5
A 6 1 K 31/437		A 6 1 K 31/437	4 C 0 8 6
A 6 1 P 1/04		A 6 1 P 1/04	
1/18		1/18	
3/04		3/04	
審査請求 未請求 請求項の数1 O L (全 37 頁) 最終頁に続く			
(21) 出願番号	特願2000-206030(P2000-206030)	(71) 出願人	000185983 小野薬品工業株式会社 大阪府大阪市中央区道修町2丁目1番5号
(22) 出願日	平成12年7月7日 (2000.7.7)	(72) 発明者	中井 久郎 大阪府三島郡島本町桜井3丁目1番1号 小野薬品工業株式会社水無瀬総合研究所内
		(72) 発明者	岸川 勝哉 大阪府三島郡島本町桜井3丁目1番1号 小野薬品工業株式会社水無瀬総合研究所内
		(74) 代理人	100081086 弁理士 大家 邦久 (外1名)
		最終頁に続く	

(54) 【発明の名称】 ビラゾロピリジン誘導体

(57) 【要約】

【構成】式(1)で示されるビラゾロピリジン誘導体及びその非毒性塩(式中、R¹はアルキル、アルキルチオ、水酸基等で置換されたアルキル等；R²は水素原子、アルコキシ基；R³は水素原子、アルキル；R⁴は水素原子、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキル置換アルキル、ハロゲン置換フェニル、N、O及び/又はSを含む環系、二環または三環ヘテロ環；R⁵は水素原子、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキル置換アルキル基、(置換)フェニル)。

【化1】



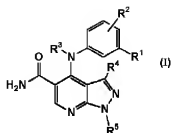
【効果】 式(1)の化合物は、PDE4阻害活性を有

し、炎症性疾患、糖尿病性疾患、アレルギー性疾患、自己免疫疾患、骨粗しょう症、肥満症、抗うつ、パーキンソン病、虚血再かん流障害、白血病等の予防およびまたは治療に有用である。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 一般式 (I)

【化 1】

(式中、R¹は

- 1) -OR⁶基、
- 2) -SR⁷基、
- 3) C2～8アルキル基、
- 4) ニトロ基、
- 5) シアノ基、
- 6) 水酸基またはC1～8アルコキシ基で置換された、C1～8アルキル基、
- 7) フェニル基、
- 8) -C(O)R⁸基、
- 9) -SO₂NR⁹R¹⁰基、
- 10) -NR¹¹SO₂R¹²基、
- 11) -NR¹³C(O)R¹⁴基、または
- 12) -CH=NR¹⁵基を表わし、R⁶およびR⁷は、
i) 水素原子、ii) C1～8アルキル基、iii) C1～8アルコキシ基で置換されたC1～8アルキル基、iv) トリハロメチル基、v) C3～7シクロアルキル基、vi) フェニル基で置換されたC1～8アルキル基、またはvii) 1～4個の窒素原子、1～3個の酸素原子および/または1～3個の硫黄原子を含む3～15員の単環、二環または三環式ヘテロ環を表わし、R⁸はC1～8アルキル基、フェニル基、-NR¹⁶R¹⁷基または-NR¹⁸NR¹⁹R²⁰基を表わし、および、R⁹とR¹⁰およびR¹¹とR¹³は、それぞれ独立して水素原子またはC1～8アルキル基を表わし、R¹²はC1～8アルキル基を表わし、R¹⁴はC1～8アルキル基、C1～8アルコキシ基、または-NR²¹R²²基を表わし、R¹⁵は水酸基、C1～8アルコキシ基、または-NR²³R²⁴基を表わし、R¹⁶とR¹⁷、R¹⁸とR¹⁹とR²⁰、R²¹とR²²およびR²³とR²⁴は、それぞれ独立して水素原子、またはC1～8アルキル基を表わし、R²⁵は、
1) 水素原子、または
2) C1～8アルコキシ基を表わし、R²⁶は、
1) 水素原子、または
2) C1～8アルキル基、
3) C3～7シクロアルキル基、
4) C3～7シクロアルキル基で置換されたC1～8アル

ルキル基、

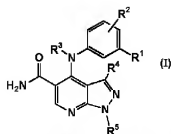
- 5) 1～3個のハロゲン原子で置換されていてもよいフェニル基、または
- 6) 1～4個の窒素原子、1～3個の酸素原子および/または1～3個の硫黄原子を含む3～15員の単環、二環または三環式ヘテロ環を表わし、R²⁶は、
1) 水素原子、
2) C1～8アルキル基、
3) C3～7シクロアルキル基、
4) C3～7シクロアルキル基で置換されたC1～8アルキル基、または
5) 以下のi)～iii) から選択される1～3個の置換基で置換されていてもよいフェニル基を表わし：
i) C1～8アルキル基、
ii) C1～8アルコキシ基、
iii) ハロゲン原子、R¹、R⁶およびR⁷で表わされる1～4個の窒素原子、1～3個の酸素原子および/または1～3個の硫黄原子を含む3～15員の単環、二環または三環式ヘテロ環は、以下のi)～iii) から選択される1～3個の置換基で置換されていてもよい：
i) C1～8アルキル基、
ii) C1～8アルコキシ基、
iii) ハロゲン原子、
iv) カルボキシ基、
v) C1～8アルコキシカルボニル基、
vi) C2～8アルキル基、
vii) -SO₂-C1～8アルキル基、
viii) オキシ基) で与えられるピラゾロピリジン誘導体、またはそれらの非毒性塩。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】 本発明はピラゾロピリジン誘導体に関する。さらに詳しく言えば、本発明は (1) 一般式 (I)

【化 2】



(式中、すべての記号は後記と同じ意味を表わす。) で示されるピラゾロピリジン誘導体、およびそれらの非毒性塩、(2) それらの製造方法、および(3) それらを有効成分として含有する薬剤に関する。

【0002】

【発明の背景】 細胞内情報伝達物質 (セカンドメッセンジャー) であるサイクリックアデノシン-3', 5' -

モノリン酸 (c-AMP) やサイクリックグアノシン-3', 5'-モノリン酸 (c-GMP) は、ホスホジエステラーゼ (PDE) と呼ばれる加水分解酵素群によって不活性な 5'-AMP や 5'-GMP にそれぞれ分解される。これらを不活化する PDE イソニザムは、生体一律に存在するのではなく、細胞分布や組織分布などに差をばし、臓器特有の局在性を持って生体内に存在している。現在までに PDE 1~PDE 11 まで 11 種類のファミリーの存在が確認されている (Current opinion in Cell Biology., 12, 174-179 (2000) 参照)。

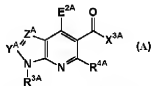
【0003】これらの PDE のうち、PDE 4 は気道平滑筋、上皮細胞、炎症細胞 (マクロファージ、好中球、好酸球)、T-リンパ球等をはじめとする種々の細胞に存在しており、これらの細胞の細胞内 c-AMP レベルを調節し、細胞機能の制御を行っている。一方、PDE 5 は、血小板、心筋および血管平滑筋等に存在し、細胞内 c-GMP レベルを調節し、循環器系の制御に関与している。そのため、PDE 4 阻害剤は、PDE 4 による c-AMP の分解を抑制することによって細胞内 c-AMP の蓄積を引き起こすことから、気管支拡張作用、抗炎症作用、メディエータ遊離抑制作用および免疫抑制作用等を有することが知られている。従って、PDE 4 を特異的に阻害する薬剤は、PDE 5 による循環器への作用を示さず、種々の疾患、すなわち、炎症性疾患 (喘息、閉塞性肺炎、敗血症、腎炎、肝炎等)、糖尿病性疾患、アレルギー性疾患 (アレルギー性鼻炎、アレルギー性結膜炎、アトピー性皮膚炎等)、自己免疫疾患 (潰瘍性大腸炎、クローン病、リウマチ、乾癬、多発性硬化症、膠原病等)、骨粗しょう症、肥満症、抗うつ、パーキンソン病、虚血再かん流障害、白血病 (Ixp. Opin. Invest. Drugs., 8, 1301-1325 (1999)) 等の予防および/または治療に有用であると考えられる。

【0004】

【従来技術】ピラゾロピリジン誘導体としては、例えば、WO 2000/15222 号明細書に、一般式

(A)

【化3】



(式中、E^{2A}は-NH-A^{1A}-置換されたアリール基中、A^{1A}はC1~10のアルキルまたは置換されたアルキルを表わす。)等を表わし、X^{3A}は-N (R^{9A}) (R^{10A}) (基中、R^{9A}、R^{10A}は水素原子、アルキル等を表わす。)等を表わし、Y^{4A}は窒素原子等を表わし、Z^{4A}は窒素原子またはC (R^{7A}) (基中、R^{7A}は水素原子、アルキル等を表わす。)を表わし、R^{3A}は水素原

子、アルキル、シクロアルキル等を表わし、R^{4A}は水素原子等を表わす。)で示される化合物およびそれらの薬理的に許容な塩が、c-GMP ホスホジエステラーゼ (PDE 5) 阻害活性を有していることが記載されている (基の説明に必要な部分を抜粋した。)

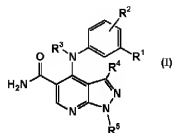
【0005】

【発明の目的】本発明者らは、PDE 4 阻害活性を有する化合物を見出すべく鋭意研究を行なった結果、一般式 (I) で示されるピラゾロピリジン誘導体が目的を達成することを見出し、本発明を完成した。

【0006】

【発明の開示】本発明は、(I) 一般式 (I)

【化4】



【0007】(式中、R¹は

- 1) -OR⁶基、
- 2) -SR⁷基、
- 3) C2~8アルキル基、
- 4) ニトロ基、
- 5) シアノ基、
- 6) 水酸基またはC1~8アルコキシ基で置換された、C1~8アルキル基、
- 7) フェニル基、
- 8) -C(O)R⁸基、
- 9) -SO₂NR⁹R¹⁰基、
- 10) -NR¹¹SO₂R¹²基、
- 11) -NR¹³C(O)R¹⁴基、または
- 12) -CII=NR¹⁵基を表わし、

【0008】R⁶およびR⁷は、i) 水素原子、ii) C1~8アルキル基、iii) C1~8アルコキシ基で置換されたC1~8アルキル基、iv) トリハロメチル基、v) C3~7シクロアルキル基、vi) フェニル基で置換されたC1~8アルキル基、またはvii) 1~4個の窒素原子、1~3個の酸素原子および/または1~3個の硫黄原子を含む3~15員の単環、二環または二環式ヘテロ環を表わし、R⁸はC1~8アルキル基、フェニル基、-NR¹⁶R¹⁷基または-NR¹⁸NR¹⁹R²⁰基を表わし、および、R⁹とR¹⁰およびR¹¹とR¹³は、それぞれ独立して水素原子またはC1~8アルキル基を表わし、R²はC1~8アルキル基を表わし、R⁴はC1~8アルキル基、C1~8アルコキシ基、または-NR²¹R²²基を表わし、R¹⁵は水酸基、C1~8アルコキシ基、または-NR²³R²⁴基を表わし、R¹⁶とR¹⁷、R¹⁸とR¹⁹と

R²⁰、R²¹とR²²およびR²³とR²⁴は、それぞれ独立して水素原子、またはC1～8アルキル基を表わし、

【0009】R²⁵は、

- 1) 水素原子、または
- 2) C1～8アルコキシ基を表わし、R²⁶は、
 - 1) 水素原子、または
 - 2) C1～8アルキル基を表わし、

【0010】R⁴は、

- 1) 水素原子、
- 2) C1～8アルキル基、
- 3) C3～7シクロアルキル基、
- 4) C3～7シクロアルキル基で置換されたC1～8アルキル基、
- 5) 1～3個のハロゲン原子で置換されていてもよいフェニル基、または
- 6) 1～4個の窒素原子、1～3個の酸素原子および／または1～3個の硫黄原子を含む3～15員の単環、二環または三環式ヘテロ環を表わし、

【0011】R⁵は、

- 1) 水素原子、
- 2) C1～8アルキル基、
- 3) C3～7シクロアルキル基、
- 4) C3～7シクロアルキル基で置換されたC1～8アルキル基、または
- 5) 以下のi)～iii) から選択される1～3個の置換基で置換されていてもよいフェニル基を表わし：

- i) C1～8アルキル基、
- ii) C1～8アルコキシ基、
- iii) ハロゲン原子、

【0012】R⁶、R⁷およびR⁸で表わされる1～4個の窒素原子、1～3個の酸素原子および／または1～3個の硫黄原子を含む3～15員の単環、二環または三環式ヘテロ環は、以下のi)～iii) から選択される1～3個の置換基で置換されていてもよい：

- i) C1～8アルキル基、
- ii) C1～8アルコキシ基、
- iii) ハロゲン原子、
- iv) カルボキシ基、
- v) C1～8アルコキシカルボニル基、
- vi) C2～8アシル基、
- vii) -SO₂-C1～8アルキル基、
- viii) オキソ基) で示されるビラゾロピリジン誘導体、またはそれらの非毒性塩、

【0013】(2) それらの製造方法、および(3) それらを有効成分として含有する薬剤に関する。

【0014】一般式(1)中、C1～8アルキル基とは、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチルおよびそれらの異性体である。一般式(1)中、C2～8アシル基とは、エチニル、プロピニル、ブチニル、ペンチニル、ヘキシニ

ル、ヘプチニル、オクチニル基およびそれらの異性体である。一般式(1)中、C1～8アルコキシ基とは、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ、ヘプチルオキシ、オクチルオキシ基およびそれらの異性体である。

【0015】一般式(1)中、C1～8アルコキシカルボニル基とは、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、ペンチルオキシカルボニル、ヘキシルオキシカルボニル、ヘプチルオキシカルボニル、オクチルオキシカルボニル基およびそれらの異性体である。一般式(1)中、C2～8アシル基とは、アセチル、プロピオニル、ブチリル、パレリル、ヘキサノイル、ヘプタノイル、オクタノイル基およびそれらの異性体である。

【0016】本発明において、ハロゲン原子とは塩素、臭素、フッ素、ヨウ素原子を意味する。一般式(1)中、トリハロメチル基とは、塩素、臭素、フッ素、ヨウ素原子によってトリ置換されたメチル基である。一般式(1)中、C3～7シクロアルキル基とは、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル基およびそれらの異性体である。

【0017】一般式(1)中、1～4個の窒素原子、1～3個の酸素原子および／または1～3個の硫黄原子を含む3～15員の単環、二環または三環式ヘテロ環とは、1～4個の窒素原子、1～3個の酸素原子および／または1～3個の硫黄原子を含む5～18員の単環、二環または三環式ヘテロアリールまたはそれらが一部または全部飽和した環を表わす。

【0018】1～4個の窒素原子、1～3個の酸素原子および／または1～3個の硫黄原子を含む3～15員の単環、二環または三環式複素環アリールとしては、例えば、ピロール、イミダゾール、トリアゾール、テトラゾール、ピラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ヒダジン、アゼピン、ジアゼピン、フラン、ピラン、オキセピン、チオフェン、チアイン(チオピラン)、チエピン、オキサゾール、イソオキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、フラザン、オキサジアゾール、オキサジン、オキサジアジン、オキサゼピン、オキサジアゼピン、チアジアゾール、チアジン、チアジアジン、チアゼピン、チアジアゼピン、インドール、イソインドール、ベンゾフラン、イソベンゾフラン、ベンゾチオフェン、イソベンゾチオフェン、インダゾール、キノリン、イソキノリン、フタラジン、ナフチリジン、キノキサリン、キナゾリン、シニリン、ベンゾオキサゾール、ベンゾチアゾール、ベンゾイミダゾール、ベンゾオキセピン、ベンゾオキサゼピン、ベンゾオキサジアゼピン、ベンゾチエピン、ベンゾチアアゼピン、ベンゾチアアゼピン、ベンゾアゼピン、ベンゾジアゼピン、ベンゾフラザン、ベンゾチアアゾール、ベンゾトリアゾール、

る。

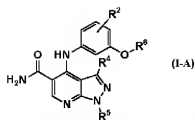
【0023】酸付加塩は非毒性かつ水溶性であることが好ましい。適当な酸付加塩としては、例えば塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、硫酸塩、リン酸塩、硝酸塩のような無機酸塩、または酢酸塩、乳酸塩、酒石酸塩、安息香酸塩、クエン酸塩、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ペンゼンスルホン酸塩、トルエンスルホン酸塩、イセチオン酸塩、グルクロン酸塩、グルコン酸塩のような有機酸塩が挙げられる。

【0024】溶媒和物は非毒性かつ水溶性であることが好ましい。適当な溶媒和物としては、例えば水、アルコール系の溶媒（例えば、エタノール等）のような溶媒和物が挙げられる。

【0025】一般式(1)中、 R^1 としては、 $-OR^6$ 基または $-SR^7$ 基であり、 $-OR^6$ 基が好ましい。 R^6 基としては、C1～8アルキル基または1～4個の窒素原子、1～3個の酸素原子および/または1～3個の硫黄原子を含む3～15員の単環、二環または三環系ヘテロ環が好ましく、メチル基、エチル基またはピロリジンが特に好ましい。一般式(1)中、 R^2 としては、水素原子が好ましい。一般式(1)中、 R^3 としては、水素原子が好ましい。一般式(1)中、 R^4 としては、C1～8アルキル基またはシクロアルキル基が好ましく、メチル、エチル、シクロプロピル、シクロブチル、またはシクロペンチル基が特に好ましい。一般式(1)中、 R^5 としては、C1～8アルキル基、C3～7シクロアルキル基またはフェニル基が好ましく、メチル、エチル、プロピル、またはブチル基が特に好ましい。

【0026】一般式(1)で示される化合物のうち、好ましい化合物としては、一般式(1-A)

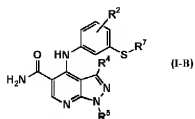
【化8】



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)、
または

【0027】一般式(1-B)

【化9】



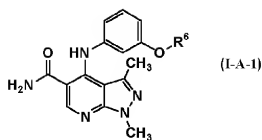
(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)で
示される化合物が挙げられる。

【0028】本発明の具体的な化合物として、表1～10で示される化合物、実施例の化合物、それらの非毒性塩、酸付加塩および溶媒和物が挙げられる。なお、以下の各表中、Meはメチル基を表わし、Etはエチル基を表わし、i-Prはイソプロピル基を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。

【0029】

【表1】

表 1

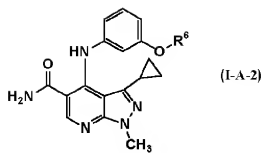


No.	R ⁶	No.	R ⁶
1	H	11	
2	Me	12	
3	Et	13	
4	i-Pr	14	
5		15	
6		16	
7		17	
8		18	
9		19	
10		20	

【0030】

【表 2】

表 2

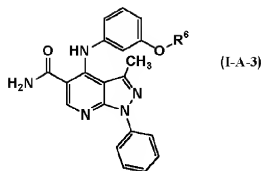


No.	R ⁶	No.	R ⁶
1	H	11	
2	Me	12	
3	Et	13	
4	i-Pr	14	
5		15	
6		16	
7		17	
8		18	
9		19	
10		20	

【0031】

【表3】

表 3

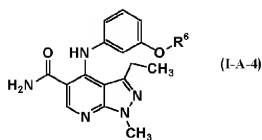


No.	R ⁶	No.	R ⁶
1	H	11	
2	Me	12	
3	Et	13	
4	i-Pr	14	
5		15	
6		16	
7		17	
8		18	
9		19	
10		20	

【0032】

【表4】

表 4

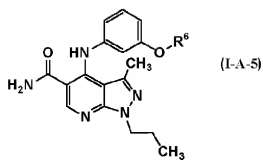


No.	R ⁶	No.	R ⁶
1	H	11	
2	Me	12	
3	Et	13	
4	i-Pr	14	
5		15	
6		16	
7		17	
8		18	
9		19	
10		20	

【0033】

【表5】

表 5

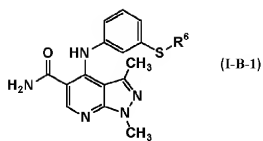


No.	R ⁶	No.	R ⁶
1	H	11	
2	Me	12	
3	Et	13	
4	i-Pr	14	
5		15	
6		16	
7		17	
8		18	
9		19	
10		20	

【0034】

【表6】

表 6

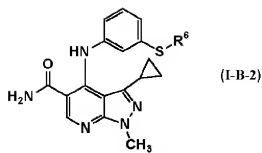


No.	R ⁶	No.	R ⁶
1	H	11	
2	Me	12	
3	Et	13	
4	i-Pr	14	
5		15	
6		16	
7		17	
8		18	
9		19	
10		20	

【0035】

【表7】

表 7

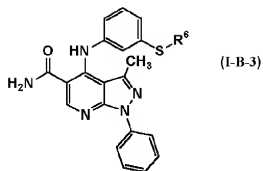


No.	R ⁶	No.	R ⁶
1	H	11	
2	Me	12	
3	Et	13	
4	i-Pr	14	
5		15	
6		16	
7		17	
8		18	
9		19	
10		20	

【0036】

【表8】

表 8

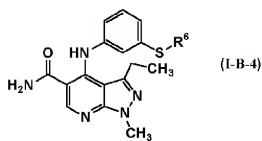


No.	R ⁶	No.	R ⁶
1	H	11	
2	Me	12	
3	Et	13	
4	i-Pr	14	
5		15	
6		16	
7		17	
8		18	
9		19	
10		20	

【0037】

【表9】

表 9

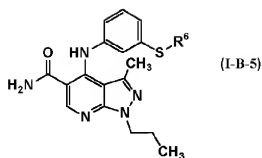


No.	R ⁶	No.	R ⁶
1	H	11	
2	Me	12	
3	Et	13	
4	i-Pr	14	
5		15	
6		16	
7		17	
8		18	
9		19	
10		20	

【0038】

【表10】

表 10



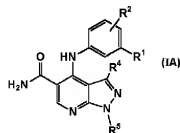
No.	R ⁶	No.	R ⁶
1	H	11	
2	Me	12	
3	Et	13	
4	i-Pr	14	
5		15	
6		16	
7		17	
8		18	
9		19	
10		20	

【0039】

【本発明化合物の製造方法】一般式（I）で示される化合物は、以下の方法または実施例に記載した方法で製造できる。

【1】一般式（I）で示される本発明化合物のうち、R³が水素原子を表わす化合物、すなわち、一般式（I A）

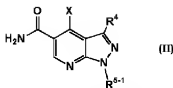
【化10】



（式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。）で示される化合物は、以下の方法によって製造することができる。

【0040】一般式（I A）で示される化合物は、一般式（II）

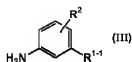
【化11】



(式中、Xはハロゲン原子を表わし、 R^{1-1} および R^{5-1} はそれぞれ R^1 および R^5 と同じ意味を表わすが、 R^{1-1} および R^{5-1} によって表わされる基に含まれる水酸基、チオール基、アミノ基またはカルボキシル基は保護が必要な場合には保護されているものとする。その他の記号は前記と同じ意味を表わす。) で表される化合物と、一般式 (111)

【0041】

【化12】



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物を反応させ、さらに必要に応じて保護基の脱保護反応に付すことにより製造することができる。

【0042】一般式 (I) で示される化合物と一般式 (111) で示される化合物の反応は公知であり、例えば、不活性有機溶媒 (ジメチルホルムアミド、ジメチルシキッド、クロロホルム、塩化メチレン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、アセトニトリル、ジオキサン等) 中、塩基 (トリエチルアミン、ピリジン等) の存在下または非存在下、0～還流温度で反応させることにより行なわれる。

【0043】保護基の脱保護反応は以下の方法によって行うことができる。カルボキシル基、水酸基、アミノ基またはチオール基の保護基の脱保護反応はよく知られており、例えば、(1) アルカリ加水分解、(2) 酸性条件下における脱保護反応、(3) 加水素分解による脱保護反応、(4) シリル基の脱保護反応等が挙げられる。

【0044】これらの方法を具体的に説明すると、(1) アルカリ加水分解による脱保護反応は、例えば、有機溶媒 (メタノール、テトラヒドロフラン、ジオキサン等) 中、アルカリ金属の水酸化物 (水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム等)、アルカリ土類金属の水酸化物 (水酸化バリウム、水酸化カルシウム等) または炭酸塩 (炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等) あるいはその水溶液もしくはこれらの混合物を用いて、0～40℃の温度で行なわれる。

【0045】(2) 酸性条件下での脱保護反応は、例えば、有機溶媒 (塩化メチレン、クロロホルム、ジオキサン、酢酸エチル、アニソール等) 中、有機酸 (酢酸、トリフルオロ酢酸、メタンスルホン酸等)、または無機酸 (塩酸、硫酸等) もしくはこれらの混合物 (臭化水素／

酢酸等) 中、0～100℃の温度で行なわれる。

【0046】(3) 加水素分解による脱保護反応は、例えば、溶媒 (エーテル系 (テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチルエーテル等)、アルコール系 (メタノール、エタノール等)、ベンゼン系 (ベンゼン、トルエン等)、ケトン系 (アセトン、メチルエチルケトン等)、ニトリル系 (アセトニトリル等)、アミド系 (ジメチルホルムアミド等)、水、酢酸エチル、酢酸またはそれらの2以上の混合溶媒等) 中、触媒 (パラジウム-炭素、パラジウム黒、水酸化パラジウム、酸化白金、ランゲ-ニッケル等) の存在下、常圧または加圧下の水素雰囲気下またはギ酸アンモニウム存在下、0～200℃の温度で行なわれる。

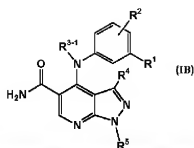
【0047】(4) シリル基の脱保護反応は、例えば、水と混和しうる有機溶媒 (テトラヒドロフラン、アセトニトリル等) 中、テトラブチルアンモニウムフルオライドを用いて、0～40℃の温度で行なわれる。

【0048】また、カルボキシル基の保護基としては、例えばメチル基、エチル基、t-ブチル基、ベンジル基が挙げられる。水酸基の保護基としては、例えばメトキシメチル基、2-テトラヒドロピラニル基、t-ブチルジメチルシリル基、t-ブチルジフェニルシリル基、アセチル基、ベンジル基が挙げられる。アミノ基の保護基としては、例えばベンジルオキシカルボニル基、t-ブチルオキシカルボニル基、トリフルオロアセチル基、9-フルオレニルメトキシカルボニル基が挙げられる。チオール基の保護基としては、例えばベンジル基、メトキシベンジル基、メトキシメチル基、2-テトラヒドロピラニル基、ジフェニルメチル基、アセチル基が挙げられる。カルボキシル基、水酸基、アミノ基またはチオール基の保護基としては、上記した以外にも容易にかつ選択的に脱保護できる基であれば特に限定されない。例えば、T.

W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, Wiley, New York, 1991に記載されたものが用いられる。当業者には容易に理解できることではあるが、これらの脱保護反応を使い分けることにより、目的とする本発明化合物を容易に製造することができる。

【0049】【2】一般式 (I) で示される化合物のうち、 R^3 がC1～8アルキル基を表わす化合物、すなわち、一般式 (1B)

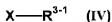
【化13】



(式中、 R^{3-1} はC1～8アルキル基を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物は以下の方法によって製造することができる。

【0050】一般式(ⅠB)で示される化合物は、前記の一般式(ⅠI)で示される化合物を一般式(ⅠII)で示される化合物と反応させて得られる化合物と、一般式(ⅠV)

【化14】



(式中の記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物を反応させ、さらに必要に応じて保護基の脱保護反応に付することにより製造することができる。

【0051】一般式(ⅠI)で示される化合物を一般式(ⅠII)で示される化合物と反応させて得られる化合物と、一般式(ⅠV)で示される化合物との反応は公知で

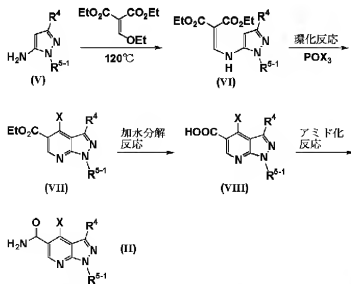
ある。例えば、不活性有機溶媒(ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、クロロホルム、塩化メチレン、テトラヒドロフラン、アセトニトリル、ジオキサン、トルエン等)中、塩基(炭酸カリウム、炭酸カルシウム、炭酸ナトリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、酸化銀等)の存在下、0～還流温度で反応させることにより行なわれる。保護基の脱保護反応は上記の方法と同様に行うことができる。

【0052】出発原料として用いる一般式(ⅠI)、(ⅠI)および(ⅠV)で示される化合物は、公知の方法により製造することができるか、あるいは市販されている化合物である。例えば、一般式(ⅠI)で示される化合物は反応工程1で示す方法により製造することができる。

【0053】

【化15】

反応工程1



反応工程式中、Etはエチル基を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。

【0054】反応工程式中、一般式(V)で示される化合物は公知であるか、あるいは公知の方法により容易に製造することができる。本明細書中の各反応において、反応生成物は通常の精製手段、例えば、常圧または減圧下における蒸留、シリカゲルまたはケイ酸マグネシウムを用いた高速液体クロマトグラフィー、薄層クロマトグラフィー、あるいはカラムクロマトグラフィーまたは洗浄、再結晶等の方法により精製することができる。精製は各反応ごとに行なってもよいし、いくつかの反応終了後に行なってもよい。

【0055】

【薬理効果】一般式(I)で示される本発明化合物がPDE4阻害活性を有することは、以下の実験によって証明された。

インビトロ(in vitro)酵素アッセイ

【実験方法】U937細胞(ヒト単球由来)を10%ウシ胎児血清を含むRPMI1640培地中で培養した。U937細胞を回収し、2.0mMトリス塩酸(Tris-HCl) [pH8.0, PMSF (1mM), ロイペプチン(leupeptin) (1μg/ml), ヘプスタチンA (hepstatin A) (μg/ml)] 中でホモジナイズした。遠心分離(15,000rpmで10分間)後、上清を回収し、0.45μmのフィルターでろ過した。サンプルをMono Q (ファルマシア社製、強陰イオン交換カラム) カラムに載せ、NaClの0～0.8Mの濃度勾配で溶出した。1.0μMロリプラム(rolipram: PDE4選択的阻害剤)によりPDE4活性の消失した画分を回収し、PDE4阻害活性を測定するための酵素液として使用した。

【0056】酵素活性測定は、以下の方法で行なった。

80 μ l の希釈酵素液 (0.1 mg / k g ウシ血清アルブミン含有リン酸バッファー (pH 7.4) 、10 μ l の本発明化合物液 (10% DMSO) および 10 μ l の 3 H-cAMP (20,000 cpm, 10 μ M) [MgSO₄ (10.0 mM) およびウシ血清アルブミン (1 mg / ml) を含むイミダゾールバッファー (10.0 mM, pH 7.5)] を混合し、室温で 30 分間インキュベートした。2.5 分間電子レンジ処理し反応を停止させた。遠心 (2,000 rpm で 1 分間) 後、10 μ l のヘビ毒 (snake venom) (1 mg / ml, シグマ社製、商品番号 V7000) を加え、室温で 30 分間インキュベートした。上清 50 μ l をアルミナカラム (100 μ l) に載せ、80 μ l の 0.05N 塩酸で溶出し、溶出液の放射活性を測定した。)。

【0057】本発明化合物の PDE 4 阻害活性率を以下の式より算出した。

PDE 4 活性阻害率 (%) = (1 - 本発明化合物存在下の放射活性 / 本発明化合物非存在下の放射活性) \times 100

【0058】IC₅₀値は PDE 4 活性を 50% 阻害する本発明化合物濃度として、各化合物について算出した。実験結果を表 11 に示す。

【0059】

【表 11】

表 11

実施例番号	IC ₅₀ (μ M)
1	0.004
1 (36)	0.003
1 (38)	0.010

【0060】

【毒性】一般式 (1) で示される本発明化合物の毒性は非常に低いものであり、医薬として使用するために十分安全であると考えられる。

【0061】

【医薬品への適用】本発明化合物は、PDE 4 阻害活性を有することで、炎症性疾患 (喘息、閉塞性肺疾患、敗血症、肺炎、肝炎等)、循環器疾患、アレルギー性疾患 (アレルギー性鼻炎、アレルギー性結膜炎、アトピー性皮膚炎等)、自己免疫疾患 (潰瘍性大腸炎、クローン病、リュウマチ、乾癬、多発性硬化症、膠原病等)、骨粗しょう症、肥満症、抗うつ、パーキンソン病、虚血再かん流障害、白血病等の予防および/または治療に有用であると考えられる。

【0062】本発明で用いる一般式 (1) で示される化合物、その非毒性の塩、またはその溶媒和物を上記の目的で用いるには、通常、全体的または局所的に、経口または非経口の形で投与される。投与量は、年齢、体重、

症状、治療効果、投与方法、処理時間等により異なるが、通常、成人一人あたり、1 回につき、1 mg から 100 mg の範囲で、1 日 1 回から数回経口投与されるか、または成人一人あたり、1 回につき、1 mg から 100 mg の範囲で、1 日 1 回から数回非経口投与 (好ましくは、静脈内投与) されるか、または 1 日 1 時間から 24 時間の範囲で静脈内に持続投与される。もちろん前記したように、投与量は、種々の条件によって変動するので、上記投与量より少ない量で十分な場合もあるし、また範囲を越えて必要な場合もある。

【0063】一般式 (1) で示される化合物を投与する際には、経口投与のための固体組成物、液体組成物およびその他の組成物および非経口投与のための注射剤、外用剤、坐剤等として用いられる。経口投与のための固体組成物には、錠剤、丸剤、カプセル剤、散剤、顆粒剤等が含まれる。カプセル剤には、ハードカプセルおよびソフトカプセルが含まれる。このような固体組成物においては、ひとつまたはそれ以上の活性物質が、少なくともひとつの不活性な希釈剤、例えばラクトース、マンニトール、グルコース、ヒドロキシプロピルセルロース、微結晶セルロース、デンプン、ポリビニルピロリドン、メタケイ酸アルミニウム酸マグネシウムと混合される。組成物は、常法に従って、不活性な希釈剤以外の添加剤、例えばステアリン酸マグネシウムのような潤滑剤、纖維素グリオール酸カルシウムのような崩壊剤、ラクトースのような安定化剤、グルタミン酸またはアスパラギン酸のような溶解補助剤を含有していてもよい。錠剤または丸剤は必要により白糖、ゼラチン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ステアレートなどの胃溶性あるいは脂溶性物質のフィルムで被覆していてもよい、また 2 以上の層で被覆していてもよい。さらにゼラチンのような吸収される物質のカプセルも包含される。

【0064】経口投与のための液体組成物は、薬理的に許容される乳濁剤、溶液剤、シロップ剤、エリキシル剤等を含む。このような液体組成物においては、ひとつまたはそれ以上の活性物質が、一般的に用いられる不活性な希釈剤 (例えば、精製水、エタノール) に含有される。この組成物は、不活性な希釈剤以外に懸濁剤、懸濁剤のような補助剤、甘味剤、風味剤、芳香剤、防腐剤を含有していてもよい。経口投与のためのその他の組成物としては、ひとつまたはそれ以上の活性物質を含み、それ自体公知の方法により処方されるスプレー剤が含まれる。この組成物は不活性な希釈剤以外に亜塩化水素ナトリウムのような安定剤と等張性を与えるような緩衝剤、例えば塩化ナトリウム、クエン酸ナトリウムあるいはクエン酸のような等張剤を含有していてもよい。スプレー剤の製造方法は、例えば米国特許第 2,868,691 号および同第 3,095,355 号に詳しく記載されている。

【0065】本発明による非経口投与のための注射剤と

しては、無菌の水溶性および/または非水性の溶剤、懸濁剤、乳濁剤を包含する。水性の溶剤、懸濁剤としては、例えば注射用蒸留水および生理食塩水が含まれる。非水溶性の溶剤、懸濁剤としては、例えばプロピレングリコール、ポリエチレングリコール、オリーブ油のような植物油、エタノールのようなアルコール類、ポリソルベート 80 (登録商標) 等がある。また、無菌の水溶性および非水性の溶剤、懸濁剤および乳濁剤を混合して使用してもよい。このような組成物は、さらに防腐剤、湿潤剤、乳化剤、分散剤、安定化剤 (例えば、ラクトース)、溶解補助剤 (例えば、グルタミン酸、アスパラギン酸) のような補助剤を含んでもよい。これらはバクテリア保留フィルターを通する過、殺菌剤の配合または照射によって無菌化する。これらはまた無菌の固体組成物を製造し、例えば凍結乾燥品の使用前に、無菌化または無菌の注射用蒸留水または他の溶媒に溶解して使用することでもできる。非経口投与のためのその他の組成物としては、ひとつまたはそれ以上の活性物質を含み、常法により処方される外溶剤、軟膏、塗布剤、直腸内投与のための坐剤および嚥内投与のためのベッセリ-等が含まれる。

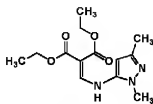
【0066】

【参考例および実施例】以下、参考例および実施例によって本発明を詳述するが、本発明はこれらに限定されるものではない。クロマトグラフィーによる分離、TLC の箇所に示されているカッコン内の溶媒は、使用した溶出溶媒または展開溶媒を示し、割合は体積比を表す。NMR の箇所に示されているカッコン内の溶媒は、測定に使用した溶媒を示している。

【0067】参考例 1

2-((1, 3-ジメチルピラゾール-5-イル)アミノ)メチレン)プロパン-1, 3-ジカルボン酸・ジエチルエステル

【化 16】



【0068】エトキシメチレンマロン酸・ジエチルエステル (38.9 g) および 5-アミノ-1, 3-ジメチルピラゾール (20.0 g) の混合物を室温 20°C で 1 時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却後、ヘキサン (200 mL) を加えた。生じた結晶をろ過後、乾燥し、下記物性値を有する標題化合物 (43.56 g) を得た。

TLC: Rf 0.59 (クロロホルム: メタノール = 1:1);

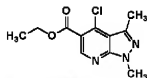
NMR (CDCl₃): δ 11.00 (bd, J = 12.3 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 5.86 (s, 1H), 4.32 (q, J

= 7.2 Hz, 2H), 4.24 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.74 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 1.38 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.32 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

【0069】参考例 2

1, 3-ジメチル-4-クロロピラゾ [5, 4-b]ピリジン-5-カルボン酸・エチルエステル

【化 17】



【0070】参考例 1 で製造した化合物 (43.56 g) およびオキシ塩化リン (144 mL) の混合物を 5 時間還流した。反応混合物を室温まで冷却後、少しずつ水中に注ぎ、発熱がおさまってから全量が 3 L になるまで水を加えた後、粗結晶をろ過した。粗結晶を酢酸エチル (1 L) に溶解し、水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮し、下記物性値を有する標題化合物 (28.47 g) を得た。

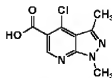
TLC: Rf 0.85 (クロロホルム: メタノール = 1:1);

NMR (CDCl₃): δ 8.95 (s, 1H), 4.45 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 4.07 (s, 3H), 2.76 (s, 3H), 1.43 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

【0071】参考例 3

1, 3-ジメチル-4-クロロピラゾ [5, 4-b]ピリジン-5-カルボン酸

【化 18】



【0072】参考例 2 で製造した化合物 (28.47 g) のジメチルピラゾ [5, 4-b]ピリジン-5-カルボン酸 (22.5 mL) 溶液に、85%水酸化カリウム (59.15 g) を加えた後、水 (180 mL) を滴し、室温で一晩攪拌した。水冷却、反応混合物溶液を 4 N-塩酸 (22.5 mL) で中和した。生じた結晶をろ過し、水洗後、乾燥し、下記物性値を有する標題化合物 (25.25 g) を得た。

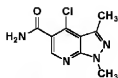
TLC: Rf 0.10 (クロロホルム: メタノール = 1:1);

NMR (DMSO-d₆): δ 8.90 (s, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.34 (bs, 1H), 2.67 (s, 3H)。

【0073】参考例 4

1, 3-ジメチル-4-クロロピラゾ [5, 4-b]ピリジン-5-カルボキサミド

【化 19】



【0074】参考例3で製造した化合物(15.79g)および塩化チオニル(25.5mL)の混合物を1時間還流後、減圧濃縮した。得られた残渣をテトラヒドロフラン(140mL)溶液を、氷冷下、テトラヒドロフラン(238mL)および28%水酸化アンモニウム水溶液(95mL)の混合溶液に滴し、30分間攪拌した。生じた結晶をろ過し、水洗後、乾燥し、下記物性値を有する標題化合物(14.69g)を得た。

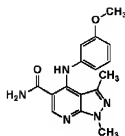
TLC: Rf 0.45 (クロロホルム: メタノール=10:1);

NMR (DMSO-d₆): δ 8.51 (s, 1H), 8.03 (bs, 1H), 7.79 (bs, 1H), 3.99 (s, 3H), 2.66 (s, 3H)。

【0075】実施例1

1, 3-ジメチル-4-(3-メトキシフェニルアミノ)ピラゾロ [5, 4-b] ピリジン-5-カルボキサミド

【化20】



【0076】参考例4で製造した化合物(702mg)および3-メトキシアニリン(1.15g)のジオキサン

(10mL)溶液を6時間回流後、減圧濃縮した。得られた残渣を酢酸エチル(70mL)およびテトラヒドロフラン(30mL)の混合溶液に溶解し、水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。粗精製物をジオキサンで再結晶し、下記物性値を有する本発明化合物(774mg)を得た。

TLC: Rf 0.32 (クロロホルム: メタノール=10:1);

NMR (DMSO-d₆): δ 10.97 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.21 (bs, 1H), 7.56 (bs, 1H), 7.26-7.17 (m, 1H), 6.75-6.60 (m, 3H), 3.89 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 1.69 (s, 3H)。

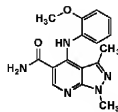
【0077】実施例1(1)～実施例1(69)

参考例4で製造した化合物または相当するハロゲン誘導体と、3-メトキシアニリンまたは相当するアミン誘導体を実施例1と同様の操作に付すことにより、以下に示す本発明化合物を得た。

【0078】実施例1(1)

1, 3-ジメチル-4-(2-メトキシフェニルアミノ)ピラゾロ [5, 4-b] ピリジン-5-カルボキサミド

【化21】



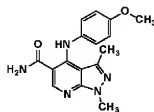
【0079】TLC: Rf 0.32 (クロロホルム: メタノール=10:1);

NMR (DMSO-d₆): δ 10.70 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.18 (bs, 1H), 7.19 (bs, 1H), 7.16-7.08 (m, 2H), 6.95 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.88-6.79 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 1.59 (s, 3H)。

【0080】実施例1(2)

1, 3-ジメチル-4-(4-メトキシフェニルアミノ)ピラゾロ [5, 4-b] ピリジン-5-カルボキサミド

【化22】



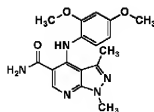
【0081】TLC: Rf 0.32 (クロロホルム: メタノール=10:1);

NMR (DMSO-d₆): δ 11.11 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.16 (bs, 1H), 7.49 (bs, 1H), 7.08 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 6.92 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 1.54 (s, 3H)。

【0082】実施例1(3)

1, 3-ジメチル-4-(2, 4-ジメトキシフェニルアミノ)ピラゾロ [5, 4-b] ピリジン-5-カルボキサミド

【化23】



【0083】TLC: Rf 0.32 (クロロホルム: メタノール=10:1);

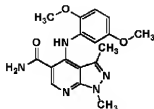
NMR (DMSO-d₆): δ 10.81 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.11 (bs, 1H), 7.42 (bs, 1H), 6.92 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.69 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 6.44 (dd, J = 8.4, 2.7 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.76

(s, 3H), 1.53 (s, 3H)。

【0084】実施例 1 (4)

1, 3-ジメチル-4-(2, 5-ジメトキシフェニル
アミノ)ピラゾロ [5, 4-b]ピリジン-5-カルボ
キサミド

【化24】



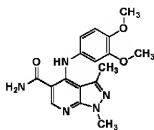
【0085】TLC : Rf 0.32 (クロロホルム : メタ
ノール = 10 : 1) :

NMR (DMSO-d₆) : δ 11.03 (s, 1H), 8.75 (s, 1
H), 8.29 (bs, 1H), 7.61 (bs, 1H), 7.01 (d, J = 9.0
Hz, 1H), 6.72 (dd, J = 9.0, 3.0 Hz, 1H), 6.59 (d, J
= 3.0 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.59
(s, 3H), 1.66 (s, 3H)。

【0086】実施例 1 (5)

1, 3-ジメチル-4-(3, 4-ジメトキシフェニル
アミノ)ピラゾロ [5, 4-b]ピリジン-5-カルボ
キサミド

【化25】



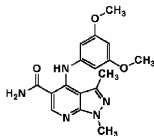
【0087】TLC : Rf 0.32 (クロロホルム : メタ
ノール = 10 : 1) :

NMR (DMSO-d₆) : δ 11.12 (s, 1H), 8.70 (s, 1
H), 8.17 (bs, 1H), 7.49 (bs, 1H), 6.88 (d, J = 8.1
Hz, 1H), 6.85 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.61 (dd, J = 8.
4, 2.4 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 3.69
(s, 3H), 1.59 (s, 3H)。

【0088】実施例 1 (6)

1, 3-ジメチル-4-(3, 5-ジメトキシフェニル
アミノ)ピラゾロ [5, 4-b]ピリジン-5-カルボ
キサミド

【化26】



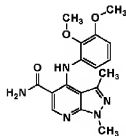
【0089】TLC : Rf 0.32 (クロロホルム : メタ
ノール = 10 : 1) ;

NMR (DMSO-d₆) : δ 10.90 (s, 1H), 8.73 (s, 1
H), 8.20 (bs, 1H), 7.55 (bs, 1H), 6.26 (s, 1H), 6.2
5 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.67 (s, 6H), 1.79 (s, 3
H)。

【0090】実施例 1 (7)

1, 3-ジメチル-4-(2, 3-ジメトキシフェニル
アミノ)ピラゾロ [5, 4-b]ピリジン-5-カルボ
キサミド

【化27】



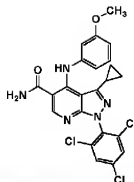
【0091】TLC : Rf 0.32 (クロロホルム : メタ
ノール = 10 : 1) ;

NMR (DMSO-d₆) : δ 11.17 (bs, 1H), 8.78 (s, 1
H), 8.32 (bs, 1H), 7.65 (bs, 1H), 6.96 (t, J = 8.1
Hz, 1H), 6.86 (dd, J = 8.1, 1.5 Hz, 1H), 6.61 (dd,
J = 8.1, 1.5 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.84 (s, 3H),
3.75 (s, 3H), 1.71 (s, 3H)。

【0092】実施例 1 (8)

1-(2, 4, 6-トリクロロフェニル)-3-シクロ
プロピル-4-(3-メトキシフェニルアミノ)ピラゾ
ロ [5, 4-b]ピリジン-5-カルボキサミド

【化28】



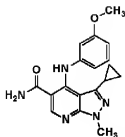
【0093】TLC: Rf 0.33 (酢酸:エチル:ヘキサン=1:1);

NMR (DMSO-d₆): δ 10.91 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.25 (bs, 1H), 7.97 (s, 2H), 7.65 (bs, 1H), 7.25 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.76-6.64 (m, 3H), 3.69 (s, 3H), 1.35-1.20 (m, 1H), 0.72-0.63 (m, 2H), 0.52-0.43 (m, 2H)。

【0094】実施例1 (9)

1-メチル-3-シクロプロピル-4-(3-メトキシフェニルアミノ)ピラゾロ [5, 4-b] ピリジン-5-カルボキサミド

【化29】



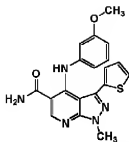
【0095】TLC: Rf 0.33 (酢酸:エチル);

NMR (DMSO-d₆): δ 11.00 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.22 (bs, 1H), 7.57 (bs, 1H), 7.19 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.69-6.60 (m, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.68 (s, 3H), 1.26-1.11 (m, 1H), 0.70-0.60 (m, 2H), 0.11-0.34 (m, 2H)。

【0096】実施例1 (10)

1-メチル-3-(チオフェン-2-イル)-4-(3-メトキシフェニルアミノ)ピラゾロ [5, 4-b] ピリジン-5-カルボキサミド

【化30】



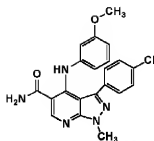
【0097】TLC: Rf 0.36 (酢酸:エチル);

NMR (DMSO-d₆): δ 11.12 (1H), 8.84 (s, 1H), 8.29 (bs, 1H), 7.66 (bs, 1H), 7.25 (dd, J = 5.1, 0.9 Hz, 1H), 6.92 (dd, J = 3.6, 0.9 Hz, 1H), 6.81 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 6.66 (dd, J = 5.1, 3.6 Hz, 1H), 6.37-6.24 (m, 3H), 4.04 (s, 3H), 3.55 (s, 3H)。

【0098】実施例1 (11)

1-メチル-3-(4-クロロフェニル)-4-(3-メトキシフェニルアミノ)ピラゾロ [5, 4-b] ピリジン-5-カルボキサミド

【化31】



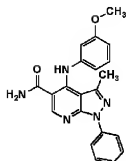
【0099】TLC: Rf 0.35 (酢酸:エチル);

NMR (DMSO-d₆): δ 11.22 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.30 (bs, 1H), 7.65 (bs, 1H), 7.26 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.10 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 6.80-6.70 (m, 1H), 6.28-6.20 (m, 3H), 4.04 (s, 3H), 3.54 (s, 3H)。

【0100】実施例1 (12)

1-フェニル-3-メチル-4-(3-メトキシフェニルアミノ)ピラゾロ [5, 4-b] ピリジン-5-カルボキサミド

【化32】



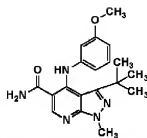
【0101】TLC: Rf 0.43 (クロロホルム:メタノール=9:1);

NMR (CDCl₃): δ 10.56 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.12-8.09 (m, 2H), 7.53-7.18 (m, 2H), 7.26-7.18 (m, 2H), 6.78-6.69 (m, 3H), 5.90-5.70 (brs, 2H), 3.77 (s, 3H), 1.77 (s, 3H)。

【0102】実施例1 (13)

1-メチル-3-tert-ブチル-4-(3-メトキシフェニルアミノ)ピラゾロ [5, 4-b] ピリジン-5-カルボキサミド

【化33】



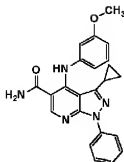
【0103】TLC: Rf 0.30 (酢酸:エチル);

NMR (DMSO-d₆) : δ 8.82 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.73 (bs, 1H), 7.39 (bs, 1H), 7.03 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 6.13-6.35 (m, 1H), 6.27-6.20 (m, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.64 (s, 3H), 1.33 (s, 9H).

【0104】実施例 1 (14)

1-フェニル-3-シクロプロピル-4-(3-メトキシフェニルアミノ)ピラゾロ [5, 4-b]ピリジン-5-カルボキサミド

【化34】



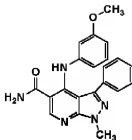
【0105】TLC : R_f 0.44 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) :

NMR (CDCl₃) : δ 10.50 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.12 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 7.49 (t, J = 8.1 Hz, 2H), 7.31-7.17 (m, 2H), 6.78-6.62 (m, 3H), 6.00-5.60 (brs, 2H), 1.37-1.25 (m, 1H), 0.90-0.81 (m, 2H), 0.53-0.48 (m, 2H).

【0106】実施例 1 (15)

1-メチル-3-フェニル-4-(3-メトキシフェニルアミノ)ピラゾロ [5, 4-b]ピリジン-5-カルボキサミド

【化35】



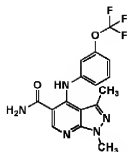
【0107】TLC : R_f 0.46 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) :

NMR (CDCl₃) : δ 10.47 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 7.35-7.31 (m, 2H), 7.11-7.06 (m, 3H), 6.75 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 6.37-6.32 (m, 1H), 6.26-6.19 (m, 2H), 5.90-5.75 (brs, 2H), 4.14 (s, 3H), 3.59 (s, 3H).

【0108】実施例 1 (16)

1, 3-ジメチル-4-(3-トリフロロメチルフェニルアミノ)ピラゾロ [5, 4-b]ピリジン-5-カルボキサミド

【化36】



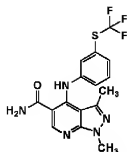
【0109】TLC : R_f 0.30 (酢酸エチル) :

NMR (DMSO-d₆) : δ 10.97 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.26 (bs, 1H), 7.62 (bs, 1H), 7.48-7.37 (m, 1H), 7.16-7.05 (m, 3H), 3.92 (s, 3H), 1.71 (s, 3H).

【0110】実施例 1 (17)

1, 3-ジメチル-4-(3-トリフロロメチルフェニルアミノ)ピラゾロ [5, 4-b]ピリジン-5-カルボキサミド

【化37】



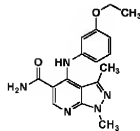
【0111】TLC : R_f 0.30 (酢酸エチル) :

NMR (DMSO-d₆) : δ 11.04 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.29 (bs, 1H), 7.63 (bs, 1H), 7.54-7.32 (m, 4H), 3.92 (s, 3H), 1.66 (s, 3H).

【0112】実施例 1 (18)

1, 3-ジメチル-4-(3-エトキシフェニルアミノ)ピラゾロ [5, 4-b]ピリジン-5-カルボキサミド

【化38】



【0113】TLC : R_f 0.36 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) :

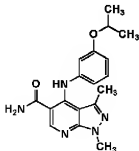
NMR (CDCl₃) : δ 10.58 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 7.21-7.15 (m, 1H), 6.72-6.65 (m, 3H), 5.85-5.60 (b

rs, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.97 (d, $J = 6.9$ Hz, 2H), 1.77 (s, 3H), 1.37 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H)。

【0114】実施例1 (19)

1, 3-ジメチル-4-(3-イソプロピルオキシフェニルアミノ)ピラゾロ [5, 4-b] ピリジン-5-カルボキサミド

【化39】



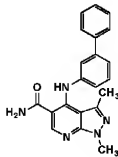
【0115】TLC: Rf 0.41 (クロロホルム: メタノール = 9:1);

NMR (CDCl₃): δ 10.58 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 7.20-7.13 (m, 1H), 6.72-6.65 (m, 3H), 5.85-5.60 (brs, 2H), 4.48 (sept, $J = 6.0$ Hz, 1H), 3.99 (s, 3H), 1.77 (s, 3H), 1.29 (d, $J = 6.0$ Hz, 6H)。

【0116】実施例1 (20)

1, 3-ジメチル-4-(3-フェニルフェニルアミノ)ピラゾロ [5, 4-b] ピリジン-5-カルボキサミド

【化40】



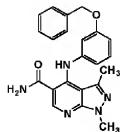
【0117】TLC: Rf 0.32 (クロロホルム: メタノール = 9:1);

NMR (DMSO-d₆): δ 11.10 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.30-8.10 (brs, 1H), 7.60-7.57 (m, 3H), 7.45-7.34 (m, 6H), 7.13-7.04 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 1.66 (s, 3H)。

【0118】実施例1 (21)

1, 3-ジメチル-4-(3-ベンジルオキシフェニルアミノ)ピラゾロ [5, 4-b] ピリジン-5-カルボキサミド

【化41】



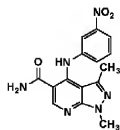
【0119】TLC: Rf 0.28 (クロロホルム: メタノール = 9:1);

NMR (DMSO-d₆): δ 10.94 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.23-8.10 (brs, 1H), 7.60-7.50 (brs, 1H), 7.40-7.29 (m, 5H), 7.19 (t, $J = 8.7$ Hz, 1H), 6.78-6.75 (m, 2H), 6.64 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 5.06 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 1.64 (s, 3H)。

【0120】実施例1 (22)

1, 3-ジメチル-4-(3-ニトロフェニルアミノ)ピラゾロ [5, 4-b] ピリジン-5-カルボキサミド

【化42】



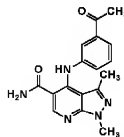
【0121】TLC: Rf 0.28 (クロロホルム: メタノール = 9:1);

NMR (DMSO-d₆): δ 10.81 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.24 (brs, 1H), 7.90-7.84 (m, 2H), 7.62 (brs, 1H), 7.58-7.46 (m, 2H), 3.93 (s, 3H), 1.80 (s, 3H)。

【0122】実施例1 (23)

1, 3-ジメチル-4-(3-アセチルフェニルアミノ)ピラゾロ [5, 4-b] ピリジン-5-カルボキサミド

【化43】



【0123】TLC: Rf 0.30 (酢酸エチル):

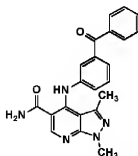
NMR (DMSO-d₆): δ 11.00 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.24 (brs, 1H), 7.70 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.59 (brs, 1H), 7.46 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.35 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 2.54 (s, 3H), 2.00 (s, 3H)。

H), 1.65 (s, 3H)。

【0124】実施例1 (24)

1, 3-ジメチル-4-(3-ベンゾイルフェニルアミノ)ピラゾロ [5, 4-b] ピリジン-5-カルボキサミド

【化44】

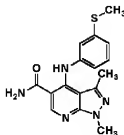


【0125】TLC: Rf 0.30 (酢酸エチル);
NMR (DMSO-d₆): δ 10.94 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.22 (bs, 1H), 7.70-7.62 (m, 3H), 7.59 (bs, 1H), 7.54-7.40 (m, 5H), 7.36-7.31 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 1.76 (s, 3H)。

【0126】実施例1 (25)

1, 3-ジメチル-4-(3-メチルチオフェニルアミノ)ピラゾロ [5, 4-b] ピリジン-5-カルボキサミド

【化45】

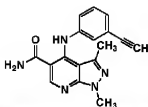


【0127】TLC: Rf 0.30 (酢酸エチル);
NMR (DMSO-d₆): δ 10.98 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.22 (bs, 1H), 7.56 (bs, 1H), 7.23 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.01 (s, 1H), 7.00 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 1.69 (s, 3H)。

【0128】実施例1 (26)

1, 3-ジメチル-4-(3-エチニルフェニルアミノ)ピラゾロ [5, 4-b] ピリジン-5-カルボキサミド

【化46】



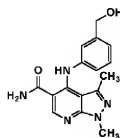
【0129】TLC: Rf 0.22 (クロロホルム: メタノール = 9: 1);

NMR (DMSO-d₆): δ 10.91 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.60 (brs, 1H), 7.10-7.35 (m, 4H), 4.17 (s, 1H), 3.89 (s, 3H), 1.67 (s, 3H)。

【0130】実施例1 (27)

1, 3-ジメチル-4-(3-ヒドロキシメチルフェニルアミノ)ピラゾロ [5, 4-b] ピリジン-5-カルボキサミド

【化47】



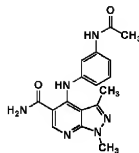
【0131】TLC: Rf 0.65 (クロロホルム: メタノール = 9: 1);

NMR (DMSO-d₆): δ 11.05 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.20 (br, 1H), 7.54 (br, 1H), 7.26 (dd, J = 8.0, 8.0 Hz, 1H), 7.08-7.03 (m, 2H), 6.96 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.16 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 1.32 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 3.87 (s, 3H), 1.61 (s, 3H)。

【0132】実施例1 (28)

1, 3-ジメチル-4-(3-アセチルフェニルアミノ)フェニルアミノ)ピラゾロ [5, 4-b] ピリジン-5-カルボキサミド

【化48】



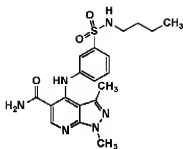
【0133】TLC: Rf 0.20 (クロロホルム: メタノール = 9: 1);

NMR (DMSO-d₆): δ 10.99 (s, 1H), 9.88 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.22 (brs, 1H), 7.57 (brs, 1H), 7.35-7.32 (m, 2H), 7.22 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 1.97 (s, 3H), 1.66 (s, 3H)。

【0134】実施例1 (29)

1, 3-ジメチル-4-(3-ブチルスルファモイルフェニルアミノ)ピラゾロ [5, 4-b] ピリジン-5-カルボキサミド

【化 49】



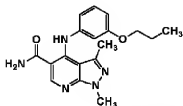
【0135】TLC: Rf 0.25 (クロロホルム: メタノール=9:1):

NMR (DMSO-d₆): δ 11.14 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.35 (brs, 1H), 7.67 (brs, 1H), 7.57 (brs, 1H), 7.60-7.37 (m, 4H), 3.91 (s, 3H), 2.63 (q, J=7.2 Hz, 2H), 1.65 (s, 3H), 1.35-1.15 (m, 4H), 0.78 (t, J=7.2 Hz, 3H).

【0136】実施例 1 (30)

1, 3-ジメチル-4-((3-プロポキシフェニル)オキシ)ピラゾロ[5, 4-b]ピリジン-5-カルボキサミド

【化 50】



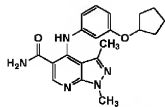
【0137】TLC: Rf 0.36 (酢酸エチル):

NMR (DMSO-d₆): δ 10.96 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.20 (bs, 1H), 7.55 (bs, 1H), 7.19 (t, J=8.4 Hz, 1H), 6.74-6.68 (m, 1H), 6.67 (s, 1H), 6.63 (d, J=8.4 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.87 (t, J=6.9 Hz, 2H), 1.69 (s, 3H), 1.68 (sext, J=6.9 Hz, 2H), 0.94 (t, J=6.9 Hz, 3H).

【0138】実施例 1 (31)

1, 3-ジメチル-4-((3-シクロペンチル)オキシ)ピラゾロ[5, 4-b]ピリジン-5-カルボキサミド

【化 51】



【0139】TLC: Rf 0.35 (酢酸エチル):

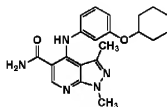
NMR (DMSO-d₆): δ 10.98 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.21 (bs, 1H), 7.56 (bs, 1H), 7.19 (t, J=8.4 Hz, 1H), 6.70-6.60 (m, 3H), 4.80-4.72 (m, 1H), 3.8

9 (s, 3H), 1.90-1.46 (m, 8H), 1.68 (s, 3H).

【0140】実施例 1 (32)

1, 3-ジメチル-4-((3-シクロヘキシル)オキシ)ピラゾロ[5, 4-b]ピリジン-5-カルボキサミド

【化 52】



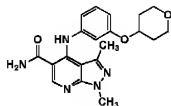
【0141】TLC: Rf 0.52 (酢酸エチル):

NMR (DMSO-d₆): δ 11.05 (br, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.23 (br, 1H), 7.58 (br, 1H), 7.18 (dd, J=8.1, 8.1 Hz, 1H), 6.73-6.61 (m, 3H), 1.32-1.23 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 1.90-1.81 (m, 2H), 1.72-1.59 (m, 1H), 1.66 (s, 3H), 1.54-1.43 (m, 1H), 1.43-1.13 (m, 6H).

【0142】実施例 1 (33)

1, 3-ジメチル-4-((3-(2H-3, 4, 5, 6-テトラヒドロピラン-4-イル)オキシ)フェニル)ピラゾロ[5, 4-b]ピリジン-5-カルボキサミド

【化 53】



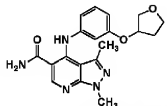
【0143】TLC: Rf 0.40 (酢酸エチル):

NMR (DMSO-d₆): δ 11.11 (br, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.25 (br, 1H), 7.60 (br, 1H), 7.23-7.17 (m, 1H), 6.78-6.75 (m, 2H), 6.66 (d, J=7.8 Hz, 1H), 4.58-4.48 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.84-3.76 (m, 2H), 3.47-3.38 (m, 2H), 1.95-1.85 (m, 2H), 1.65 (s, 3H), 1.58-1.45 (m, 2H).

【0144】実施例 1 (34)

1, 3-ジメチル-4-((3-(オキソラン-3-イル)オキシ)フェニル)ピラゾロ[5, 4-b]ピリジン-5-カルボキサミド

【化 54】



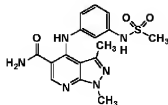
【0145】TLC: Rf 0.32 (酢酸エチル):

NMR (CDCl₃) : δ 10.59 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.23-7.15 (m, 1H), 6.77-6.71 (m, 1H), 6.67-6.61 (m, 2H), 5.83 (bs, 2H), 4.90-1.82 (m, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.98-3.83 (m, 4H), 2.23-2.04 (m, 2H), 1.77 (s, 3H).

【0146】実施例1 (35)

1, 3-ジメチル-4-(3-(メチルスルホニルアミノ)フェニルアミノ)ピラゾロ [5, 4-b] ピリジン-5-カルボキサミド

【化55】



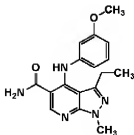
【0147】TLC : R_f 0.30 (塩化メチレン : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (DMSO-d₆) : δ 10.96 (s, 1H), 9.72 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.23 (bs, 1H), 7.59 (bs, 1H), 7.27 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.00-6.92 (m, 2H), 6.87-6.81 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 2.91 (s, 3H), 1.70 (s, 3H).

【0148】実施例1 (36)

1-メチル-3-エチル-4-(3-メトキシフェニルアミノ)ピラゾロ [5, 4-b] ピリジン-5-カルボキサミド

【化56】

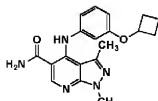


【0149】TLC : R_f 0.59 (酢酸エチル) ;
NMR (DMSO-d₆) : δ 10.87 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.21 (br.s, 1H), 7.56 (br.s, 1H), 7.17 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 6.70-6.60 (m, 2H), 6.58 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.68 (s, 3H), 1.98 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 0.93 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

【0150】実施例1 (37)

1, 3-ジメチル-4-(3-シクロプロピルオキシフェニルアミノ)ピラゾロ [5, 4-b] ピリジン-5-カルボキサミド

【化57】



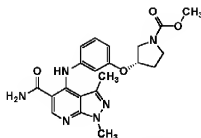
【0151】TLC : R_f 0.50 (トルエン : 酢酸エチル = 1 : 20) ;

NMR (DMSO-d₆) : δ 11.08 (br, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.25 (br, 1H), 7.60 (br, 1H), 7.19 (dd, J = 8.0, 8.0 Hz, 1H), 6.68-6.56 (m, 3H), 4.61 (quintet, J = 7.1 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 2.35-2.23 (m, 2H), 2.03-1.85 (m, 2H), 1.79-1.64 (m, 1H), 1.89 (s, 3H), 1.61-1.19 (m, 1H).

【0152】実施例1 (38)

1, 3-ジメチル-4-(3-(3S)-1-メトキシカルボニルピロリジン-3-イルオキシ)フェニルアミノ)ピラゾロ [5, 4-b] ピリジン-5-カルボキサミド

【化58】



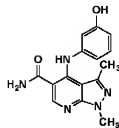
【0153】TLC : R_f 0.55 (酢酸エチル : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (DMSO-d₆) : δ 10.93 (br, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.19 (br, 1H), 7.55 (br, 1H), 7.20 (dd, J = 8.4, 8.4 Hz, 1H), 6.72-6.63 (m, 3H), 4.99 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.57 & 3.56 (s, 3H), 3.33-3.27 (m, 4H), 2.18-1.95 (m, 2H), 1.68 (s, 3H).

【0154】実施例1 (39)

1, 3-ジメチル-4-(3-ヒドロキシフェニルアミノ)ピラゾロ [5, 4-b] ピリジン-5-カルボキサミド

【化59】



【0155】TLC : R_f 0.27 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

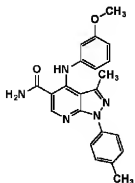
NMR (DMSO-d₆) : δ 10.91 (s, 1H), 9.43 (s, 1

10, 8.72 (s, 1H), 8.20 (br. s, 1H), 7.54 (br. s, 1H), 7.09 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.55-6.45 (m, 3H), 3.87 (s, 3H), 1.70 (s, 3H)。

【0156】実施例1 (40)

1-(4-メチルフェニル)-3-メチル-4-(3-メトキシフェニルアミノ)ピラゾロ[5,4-b]ピリジン-5-カルボキサミド

【化60】



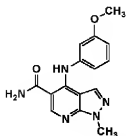
【0157】TLC: Rf 0.60 (クロロホルム:メタノール=9:1) ;

NMR (DMSO-d6) : δ 10.91 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.26 (brs, 1H), 8.03 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.66 (brs, 1H), 7.31 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.21 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 6.75-6.67 (m, 3H), 3.71 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 1.79 (s, 3H)。

【0158】実施例1 (41)

1-メチル-4-(3-メトキシフェニルアミノ)ピラゾロ[5,4-b]ピリジン-5-カルボキサミド

【化61】

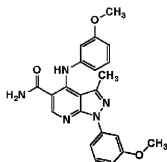


【0159】TLC: Rf 0.31 (酢酸:エチル) ;
NMR (DMSO-d6) : δ 11.19 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.14 (br. s, 1H), 7.46 (br. s, 1H), 7.38 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.00-6.85 (m, 3H), 6.67 (s, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.75 (s, 3H)。

【0160】実施例1 (42)

1-(3-メトキシフェニル)-3-メチル-4-(3-メトキシフェニルアミノ)ピラゾロ[5,4-b]ピリジン-5-カルボキサミド

【化62】



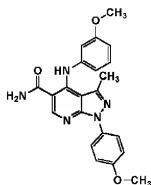
【0161】TLC: Rf 0.36 (クロロホルム:メタノール=9:1) ;

NMR (DMSO-d6) : δ 10.92 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.35-8.20 (brs, 1H), 7.82-7.79 (m, 2H), 7.73-7.60 (brs, 1H), 7.42 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.22 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 6.89-6.85 (m, 1H), 6.75-6.68 (m, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 1.80 (s, 3H)。

【0162】実施例1 (43)

1-(4-メトキシフェニル)-3-メチル-4-(3-メトキシフェニルアミノ)ピラゾロ[5,4-b]ピリジン-5-カルボキサミド

【化63】



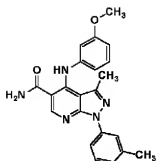
【0163】TLC: Rf 0.46 (クロロホルム:メタノール=9:1) ;

NMR (DMSO-d6) : δ 10.93 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.30-8.20 (brs, 1H), 8.00 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.67-7.58 (brs, 1H), 7.22 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 6.75-6.67 (m, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 1.79 (s, 3H)。

【0164】実施例1 (44)

1-(3-メチルフェニル)-3-メチル-4-(3-メトキシフェニルアミノ)ピラゾロ[5,4-b]ピリジン-5-カルボキサミド

【化64】



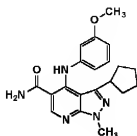
【0165】TLC: Rf 0.45 (クロロホルム: メタノール=9:1):

NMR (DMSO-d₆): δ 10.92 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.26 (brs, 1H), 8.00-7.95 (m, 2H), 7.67 (brs, 1H), 7.40 (t, J=7.8 Hz, 1H), 7.21 (t, J=7.8 Hz, 1H), 7.12 (d, J=7.8 Hz, 1H), 6.80-6.65 (m, 3H), 3.71 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 1.80 (s, 3H)。

【0166】実施例1 (45)

1-メチル-3-シクロペンチル-4-(3-メトキシフェニルアミノ)ピラゾロ [5, 4-b] ピリジン-5-カルボキサミド

【化65】



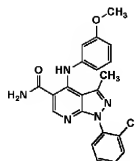
【0167】TLC: Rf 0.50 (クロロホルム: メタノール=10:1):

NMR (DMSO-d₆): δ 10.82 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.21 (bs, 1H), 7.56 (bs, 1H), 7.17 (d, J=8.1 Hz, 1H), 6.70-6.61 (m, 2H), 6.56 (d, J=8.1 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 2.25-2.10 (m, 1H), 1.65-1.43 (m, 6H), 1.35-1.15 (m, 2H)。

【0168】実施例1 (46)

1-(2-クロロフェニル)-3-メチル-4-(3-メトキシフェニルアミノ)ピラゾロ [5, 4-b] ピリジン-5-カルボキサミド

【化66】



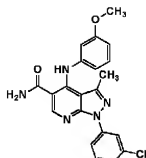
【0169】TLC: Rf 0.48 (ヘキサン: 酢酸エチル=1:3):

NMR (DMSO-d₆): δ 10.93 (br, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.23 (br, 1H), 7.70 (dd, J=7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.66-7.49 (m, 4H), 7.25 (dd, J=7.7, 7.7 Hz, 1H), 6.78-6.67 (m, 3H), 3.72 (s, 3H), 1.78 (s, 3H)。

【0170】実施例1 (47)

1-(3-クロロフェニル)-3-メチル-4-(3-メトキシフェニルアミノ)ピラゾロ [5, 4-b] ピリジン-5-カルボキサミド

【化67】



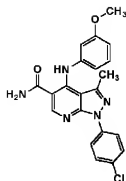
【0171】TLC: Rf 0.50 (ヘキサン: 酢酸エチル=1:1):

NMR (DMSO-d₆): δ 10.95 (br, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.39 (dd, J=2.0, 2.0 Hz, 1H), 8.28 (br, 1H), 8.22-8.18 (m, 1H), 7.70 (br, 1H), 7.55 (dd, J=8.1, 8.1 Hz, 1H), 7.38-7.33 (m, 1H), 7.22 (dd, J=8.0, 8.0 Hz, 1H), 6.79-6.68 (m, 3H), 3.72 (s, 3H), 1.79 (s, 3H)。

【0172】実施例1 (48)

1-(4-クロロフェニル)-3-メチル-4-(3-メトキシフェニルアミノ)ピラゾロ [5, 4-b] ピリジン-5-カルボキサミド

【化68】



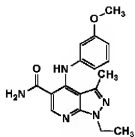
【0173】TLC: Rf 0.38 (ヘキサン:酢酸エチル=1:1):

NMR (DMSO-d₆): δ 10.94 (br, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.29 (br, 1H), 8.26 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.69 (br, 1H), 7.58 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.22 (dd, J = 8.1, 8.1 Hz, 1H), 6.77-6.67 (m, 3H), 3.71 (s, 3H), 1.79 (s, 3H).

【0174】実施例1 (49)

1-エチル-3-メチル-4-(3-メトキシフェニルアミノ)ピラゾロ[5,4-b]ピリジン-5-カルボキサミド

【化69】



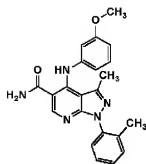
【0175】TLC: Rf 0.51 (クロロホルム:メタノール=9:1):

NMR (DMSO-d₆): δ 10.93 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.22-8.15 (brs, 1H), 7.60-7.50 (brs, 1H), 7.20 (dd, J = 8.7, 7.8 Hz, 1H), 6.70-6.67 (m, 2H), 6.63 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 4.31 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.70 (s, 3H), 1.69 (s, 3H), 1.35 (t, J = 7.2 Hz, 1H).

【0176】実施例1 (50)

1-(2-メチルフェニル)-3-メチル-4-(3-メトキシフェニルアミノ)ピラゾロ[5,4-b]ピリジン-5-カルボキサミド

【化70】



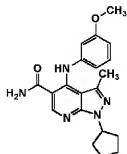
【0177】TLC: Rf 0.45 (クロロホルム:メタノール=9:1):

NMR (DMSO-d₆): δ 10.95 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.21 (brs, 1H), 7.59 (brs, 1H), 7.45-7.30 (m, 1H), 7.24 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 6.80-6.60 (m, 3H), 3.72 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 1.78 (s, 3H).

【0178】実施例1 (51)

1-シクロペンチル-3-メチル-4-(3-メトキシフェニルアミノ)ピラゾロ[5,4-b]ピリジン-5-カルボキサミド

【化71】



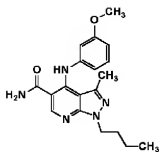
【0179】TLC: Rf 0.35 (クロロホルム:メタノール=10:1):

NMR (DMSO-d₆): δ 10.91 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.18 (brs, 1H), 7.51 (brs, 1H), 7.19 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 6.75-6.60 (m, 3H), 5.23 (quintet, J = 7.4 Hz, 1H), 3.70 (s, 3H), 2.10-1.75 (m, 6H), 1.70 (s, 3H), 1.75-1.60 (m, 2H).

【0180】実施例1 (52)

1-ブチル-3-メチル-4-(3-メトキシフェニルアミノ)ピラゾロ[5,4-b]ピリジン-5-カルボキサミド

【化72】



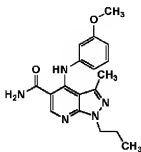
【0181】TLC: Rf 0.40(クロロホルム:メタノール=9:1);

NMR (DMSO-d₆): δ 10.94 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.19 (brs, 1H), 7.55 (brs, 1H), 7.23-7.17 (m, 1H), 6.73-6.60 (m, 3H), 4.28 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 3.69 (s, 3H), 1.77 (quint., J = 7.0 Hz, 2H), 1.68 (s, 3H), 1.20 (tq, J = 7.0, 7.5 Hz, 2H), 0.87 (t, J = 7.5 Hz, 3H).

【0182】実施例1 (53)

1-プロピル-3-メチル-4-(3-メトキシフェニルアミノ)ピラゾロ[5,4-b]ピリジン-5-カルボキサミド

【化73】



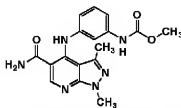
【0183】TLC: Rf 0.40(クロロホルム:メタノール=9:1);

NMR (DMSO-d₆): δ 10.94 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.18 (brs, 1H), 7.55 (brs, 1H), 7.23-7.17 (m, 1H), 6.71-6.62 (m, 3H), 4.23 (tq, J = 6.6 Hz, 2H), 3.69 (s, 3H), 1.80 (t, J = 6.6, 7.2 Hz, 2H), 1.69 (s, 3H), 0.81 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

【0184】実施例1 (54)

1-メチル-3-メチル-4-(3-(メトキシカルボニルアミノ)フェニルアミノ)ピラゾロ[5,4-b]ピリジン-5-カルボキサミド

【化74】



【0185】TLC: Rf 0.41(クロロホルム:メタ

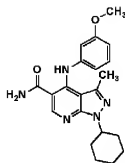
ノール=10:1);

NMR (DMSO-d₆): δ 10.99 (s, 1H), 9.62 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.21 (br, 1H), 7.56 (br, 1H), 7.23-7.19 (m, 3H), 6.75-6.71 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.61 (s, 3H), 1.67 (s, 3H).

【0186】実施例1 (55)

1-シクロヘキシル-3-メチル-4-(3-メトキシフェニルアミノ)ピラゾロ[5,4-b]ピリジン-5-カルボキサミド

【化75】



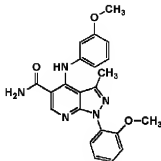
【0187】TLC: Rf 0.50(クロロホルム:メタノール=9:1);

NMR (CDCl₃): δ 10.51 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 7.22-7.15 (m, 1H), 6.73-6.66 (m, 3H), 5.90-5.70 (brs, 2H), 1.78-1.68 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 2.05-1.85 (m, 6H), 1.80 (s, 3H), 1.75-1.20 (m, 4H).

【0188】実施例1 (56)

1-(2-メトキシフェニル)-3-メチル-4-(3-メトキシフェニルアミノ)ピラゾロ[5,4-b]ピリジン-5-カルボキサミド

【化76】



【0189】TLC: Rf 0.52(クロロホルム:メタノール=9:1);

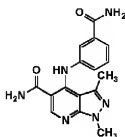
NMR (DMSO-d₆): δ 10.87 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.25-8.15 (brs, 1H), 7.62-7.53 (brs, 1H), 7.52-7.46 (m, 1H), 7.38-7.34 (m, 1H), 7.27-7.21 (m, 2H), 7.10-7.05 (m, 1H), 6.74-6.66 (m, 3H), 3.73 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 1.77 (s, 3H).

【0190】実施例1 (57)

1,3-ジメチル-4-(3-カルボキシルフェニルア

ミノ) ピラゾロ [5, 4-b] ピリジン-5-カルボキサミド

【化 77】



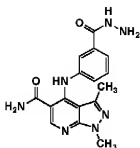
【0191】TLC: Rf 0.34 (クロロホルム: メタノール=10:1):

NMR (DMSO-d₆): δ 11.07 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.23 (br, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.63-7.56 (m, 3H), 7.39 (dd, J = 7.8, 7.8 Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.27-7.23 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 1.59 (s, 3H).

【0192】実施例 1 (58)

1, 3-ジメチル-4-(3-(アミノカルバモイル)フェニルアミノ)ピラゾロ [5, 4-b] ピリジン-5-カルボキサミド

【化 78】



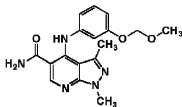
【0193】TLC: Rf 0.67 (クロロホルム: メタノール=5:1):

NMR (DMSO-d₆): δ 11.05 (s, 1H), 9.73 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.23 (br, 1H), 7.58-7.51 (m, 3H), 7.39 (dd, J = 7.8, 7.8 Hz, 1H), 7.27-7.23 (m, 1H), 4.75-4.35 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 1.58 (s, 3H).

【0194】実施例 1 (59)

1, 3-ジメチル-4-(3-(メトキシメトキシ)フェニルアミノ)ピラゾロ [5, 4-b] ピリジン-5-カルボキサミド

【化 79】



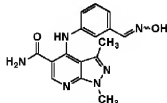
【0195】TLC: Rf 0.50 (酢酸エチル):

NMR (DMSO-d₆): δ 10.97 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.20 (brs, 1H), 7.55 (brs, 1H), 7.24-7.18 (m, 1H), 6.80-6.68 (m, 3H), 5.12 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.31 (s, 3H), 1.69 (s, 3H).

【0196】実施例 1 (60)

1, 3-ジメチル-4-(3-(ヒドロキシイミノ)メチル)フェニルアミノ)ピラゾロ [5, 4-b] ピリジン-5-カルボキサミド

【化 80】



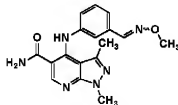
【0197】TLC: Rf 0.47 (クロロホルム: メタノール=8:1):

NMR (DMSO-d₆): δ 11.23 (s, 1H), 11.00 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.22 (br, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.57 (br, 1H), 7.37-7.28 (m, 3H), 7.14-7.09 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 1.66 (s, 3H).

【0198】実施例 1 (61)

1, 3-ジメチル-4-(3-(メトキシイミノ)メチル)フェニルアミノ)ピラゾロ [5, 4-b] ピリジン-5-カルボキサミド

【化 81】



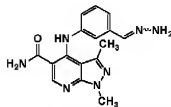
【0199】TLC: Rf 0.57 (クロロホルム: メタノール=8:1):

NMR (DMSO-d₆): δ 11.01 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.21 (br, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.57 (br, 1H), 7.38-7.31 (m, 3H), 7.16-7.11 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 1.65 (s, 3H).

【0200】実施例 1 (62)

1, 3-ジメチル-4-(3-(アミノイミノ)メチル)フェニルアミノ)ピラゾロ [5, 4-b] ピリジン-5-カルボキサミド

【化 82】



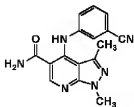
【0201】TLC: Rf 0.47 (クロロホルム: メタ

ノール=8:1);

NMR (DMSO-d₆): δ 10.99 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.20 (br, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.56 (br, 1H), 7.30-7.16 (m, 3H), 6.99-6.96 (m, 1H), 6.77 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 1.64 (s, 3H)。

【0202】実施例1 (63)

1, 3-ジメチル-4-(3-シアノフェニルアミノ)ピラゾロ [5, 4-b] ビリジン-5-カルボキサミド
【化83】

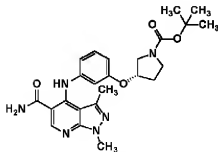


【0203】TLC: Rf 0.38 (酢酸エチル);

NMR (DMSO-d₆): δ 10.83 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.23 (br, 1H), 7.60 (br, 1H), 7.56-7.41 (m, 3H), 7.41-7.36 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 1.72 (s, 3H)。

【0204】実施例1 (64)

1, 3-ジメチル-4-(3-(3S)-1-t-ブトキシカルボニルピロリジン-3-イルオキシ)フェニルアミノ)ピラゾロ [5, 4-b] ビリジン-5-カルボキサミド
【化84】

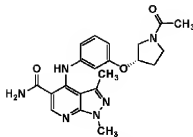


【0205】TLC: Rf 0.35 (クロロホルム:メタノール=9:1);

NMR (CDCl₃): δ 10.59 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 7.20-7.15 (m, 1H), 6.78-6.63 (m, 3H), 6.00-5.70 (br s, 2H), 4.85-4.79 (m, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.60-3.40 (m, 4H), 2.20-2.00 (m, 2H), 1.78 (s, 3H), 1.46 (s, 9H)。

【0206】実施例1 (65)

1, 3-ジメチル-4-(3-(3S)-1-アセチルピロリジン-3-イルオキシ)フェニルアミノ)ピラゾロ [5, 4-b] ビリジン-5-カルボキサミド
【化85】

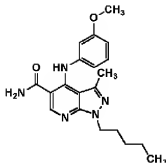


【0207】TLC: Rf 0.26 (クロロホルム:メタノール=9:1);

NMR (CDCl₃): δ 10.61, 10.58 (s, 1H), 8.56, 8.55 (s, 1H), 7.23-7.15 (m, 1H), 6.80-6.70 (m, 1H), 6.65-6.61 (m, 2H), 6.00-5.80 (br, 2H), 4.95-4.82 (m, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.80-3.50 (m, 4H), 2.32-1.95 (m, 2H), 2.08, 2.04 (s, 3H), 1.79, 1.78 (s, 3H)。

【0208】実施例1 (66)

1-ベンチル-3-メチル-4-(3-メトキシフェニルアミノ)ピラゾロ [5, 4-b] ビリジン-5-カルボキサミド
【化86】

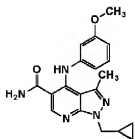


【0209】TLC: Rf 0.46 (ヘキササン:酢酸エチル=2:3);

NMR (DMSO-d₆): δ 10.92 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.18 (br, 1H), 7.51 (br, 1H), 7.23-7.17 (m, 1H), 6.71-6.67 (m, 2H), 6.65-6.61 (m, 1H), 4.26 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 3.69 (s, 3H), 1.84-1.73 (m, 2H), 1.69 (s, 3H), 1.36-1.13 (m, 4H), 0.82 (t, J = 7.1 Hz, 3H)。

【0210】実施例1 (67)

1-シクロプロピルメチル-3-メチル-4-(3-メトキシフェニルアミノ)ピラゾロ [5, 4-b] ビリジン-5-カルボキサミド
【化87】



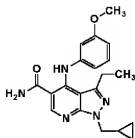
【0211】TLC: Rf 0.41 (クロロホルム: メタノール=10:1):

NMR (DMSO-d₆): δ 11.25 (bs, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.30 (bs, 1H), 7.64 (bs, 1H), 7.25 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.84-6.66 (m, 3H), 4.20 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 3.72 (s, 3H), 1.68 (s, 3H), 1.35-1.20 (m, 1H), 0.56-0.36 (m, 4H).

【0212】実施例1 (68)

1-シクロプロピルメチル-3-エチル-4-(3-メキシフェニルアミノ)ピラゾロ [5, 4-b]ピリジン-5-カルボキサミド

【化88】



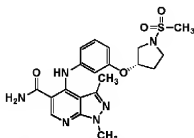
【0213】TLC: Rf 0.45 (クロロホルム: メタノール=10:1):

NMR (DMSO-d₆): δ 10.87 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.20 (bs, 1H), 7.57 (bs, 1H), 7.19 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 6.74-6.56 (m, 3H), 4.19 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 3.70 (s, 3H), 2.01 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 1.35-1.20 (m, 1H), 0.91 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 0.51-0.35 (m, 4H).

【0214】実施例1 (69)

1, 3-ジメチル-4-(3-(3S)-1-メシルピロリジン-3-イルオキシ)フェニルアミノ)ピラゾロ [5, 4-b]ピリジン-5-カルボキサミド

【化89】



【0215】TLC: Rf 0.31 (クロロホルム: メタ

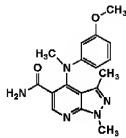
ノール=9:1):

NMR (DMSO-d₆): δ 10.93 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.25-8.15 (brs, 1H), 7.60-7.45 (brs, 1H), 7.21 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 6.73-6.65 (m, 3H), 5.04-4.99 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.52 (dd, J = 11.7, 4.2 Hz, 1H), 3.10-3.25 (m, 3H), 2.85 (s, 3H), 2.22-2.00 (m, 2H), 1.68 (s, 3H).

【0216】実施例2

1, 3-ジメチル-4-(N-メチル-N-(3-メキシフェニル)アミノ)ピラゾロ [5, 4-b]ピリジン-5-カルボキサミド

【化90】



【0217】実施例1で製造した化合物 (100 mg) の無水トルエン (10 mL) -無水アセトニトリル (5 mL) 溶液に、アルゴンガス気流下 0°C で、酸化銀 (112 mg) およびヨウ化メチル (568 mg) を加え、室温で15時間攪拌した。反応混合物をセライトでろ過し、ろ液を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム: メタノール=50:1) で精製し、下記物性を有する本発明化合物 (98 mg) を得た。

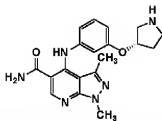
TLC: Rf 0.36 (クロロホルム: メタノール=9:1):

NMR (DMSO-d₆): δ 8.61 (s, 1H), 7.62 (brs, 1H), 7.43 (brs, 1H), 7.03 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 6.37-6.33 (m, 1H), 6.17-6.10 (m, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.61 (s, 3H), 3.27 (s, 3H), 2.02 (s, 3H).

【0218】実施例3

1, 3-ジメチル-4-(3-(3S)-ピロリジン-3-イルオキシ)フェニルアミノ)ピラゾロ [5, 4-b]ピリジン-5-カルボキサミド

【化91】



【0219】実施例1 (64) で製造した化合物 (300 mg) の酢酸エチル (10 mL) -メタノール (10 mL) 溶液に10%塩化水素メタノール溶液 (3 mL)

を加えて室温で15時間撹拌した。反応混合物を減圧下濃縮した。残渣を飽和炭酸ナトリウム水溶液でpH11に調整後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和炭酸ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮し、下記物性値を有する本発明化合物(125mg)を得た。

TLC: Rf 0.36 (クロロホルム:メタノール:酢酸=10:2:1);

NMR (DMSO-d₆): δ 10.93 (s, 1H), 8.73 (s, 1

H), 8.23-8.12 (brs, 1H), 7.63-7.45 (brs, 1H), 7.21-7.15 (m, 1H), 6.70-6.60 (m, 3H), 4.80-4.75 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.31 (brs, 1H), 2.98-2.63 (m, 4H), 1.98-1.82 (m, 1H), 1.70-1.60 (m, 1H), 1.67 (s, 3H)。

【0220】

【製剤例】製剤例1

以下の各成分を常法により混合した後打錠して、一錠中に50mgの活性成分を含有する錠剤100錠を得た。

- ・1, 3-ジメチル-4-(3-メトキシフェニルアミノ)ピラゾロ [5, 4-b]ピリジン-5-カルボキサミド5.0g
- ・カルボキシメチルセルロースカルシウム (崩壊剤)0.2g
- ・ステアリン酸マグネシウム (潤滑剤)0.1g
- ・微結晶セルロース4.7g

【0221】製剤例2

以下の各成分を常法により混合した後、溶液を常法により凍結し、5mlずつアンプルに充填し、常法により凍

結乾燥し、1アンプル中20mgの活性成分を含有するアンプル100本を得た。

- ・1, 3-ジメチル-4-(3-メトキシフェニルアミノ)ピラゾロ [5, 4-b]ピリジン-5-カルボキサミド2.0g
- ・マンニトール20g
- ・蒸留水1000ml

フロントページの続き

(51) Int. Cl. ⁷		識別記号	F I	テーマコード (参考)
A 61 P	3/10		A 61 P	3/10
	9/10			9/10
	11/00			11/00
	11/06			11/06
	13/12			13/12
	17/00			17/00
	17/06			17/06
	19/10			19/10
	25/16			25/16
	25/24			25/24
	25/28			25/28
	27/16			27/16
	29/00			29/00
		1 0 1		1 0 1
	31/04			31/04
	35/02			35/02
	37/00			37/00
	37/08			37/08
	43/00	1 1 1		43/00
			1 1 1	

ドターム(参考) 4C065 AA01 AA04 BB05 CC02 CC03
CC04 CC05 CC09 DD03 EE02
HH08 JJ06 KK02 KK09 PP06
PP07 PP08 PP09 PP10 PP11
PP12 PP13
1C086 AA03 CB05 NA11 ZA02 ZA33
ZA34 ZA36 ZA59 ZA66 ZA70
ZA75 ZA81 ZA89 ZA97 ZB07
ZB13 ZB15 ZB27 ZB35 ZC20
ZC35